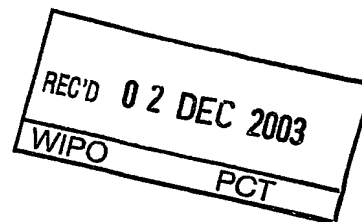


REC'D PCT/PTC 16 MAR 2005
PCT/EP 03 / 10 3 3 4

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



EP 03 / 10334

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 43 132.9

Anmeldetag: 17. September 2002

Anmelder/Inhaber: Friedrich-Baur-Beteiligungs-GmbH,
Burgkunstadt/DE

Bezeichnung: Antiinfektiöse, biokompatible Titanoxid-
Beschichtungen für Implantate sowie
Verfahren zu deren Herstellung

IPC: A 61 L, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 23. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



5 ANTIINFEKTIOSE, BIOKOMPATIBLE TITANOXID-BESCHICHTUN-
 GEN FÜR IMPLANTATE SOWIE VERFAHREN ZU DEREN HER-
 STELLUNG

10 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstel-
 lung einer biokompatiblen metallionenhaltigen Titanoxid-
 Beschichtung auf einem Implantat, wobei die Metallionen unter
 physiologischen Bedingungen eluierbar und homogen in der Be-
 schichtung verteilt sind, sowie ein gemäß dem erfindungsgemä-
15 ßen Verfahren herstellbares Implantat.

Hintergrund der Erfindung und Stand der Technik

20 Silber- oder silberhaltige Beschichtungen zur antiinfektiösen
 Ausstattung von Kurzzeitimplantaten, wie Kathetern, sind kli-
 nisch bereits angewendete Verfahren, und die antibakterielle
 Wirkung ist aus der Literatur bekannt [1-3]. Die antibakteri-
 elle Wirkung von Kupfer bzw. Kupferionen wurde bis jetzt
25 hauptsächlich anhand von metallischen Filmen, also an reinen
 Kupferoberflächen untersucht [4]. Eine Verwendung von elemen-
 tarem Kupfer als Beimengung wird für eine antibakterielle
 Wandfarbe beschrieben [5]. Die Elution von Kupferionen aus
 Kupfer-Thiomolybdatkomplexen in das Blut von Ratten wird von
30 Komatsu, et al. beschrieben [6]. Kupferhaltige Titanoxid-
 schichten, die durch thermische Oxidation einer kupferhaltigen
 Titanlegierung erhalten werden, werden in den japanischen Of-
 fenlegungsschriften JP9118987 und JP9249981 offenbart. Bei
 diesen Verfahren handelt es sich aber nicht um eigentliche Be-

schichtungsverfahren bzw. Beschichtungen, sondern es wird lediglich die Oberfläche von kupferhaltigen Titanlegierungen durch Säurebehandlung verändert. Die französische Patentanmeldung FR2780417 beschreibt ein ähnliches Verfahren, wobei jedoch die Oberfläche der behandelten Legierung vor der Oxidation zu einer Oberflächenoxidschicht mit einer oxidierenden Mineralsäure behandelt wird. Die Herstellung von biokompatiblen Titanoxid-Beschichtungen aus Nanosuspensionen, sog. Solen, ist beispielsweise aus [7] und [8] bekannt.

10

In klinischen Umgebungen sind bakterielle Verunreinigungen eine latente und nicht zu vermeidende Gefahr, insbesondere im chirurgischen Bereich, z.B. bei operativen Eingriffen am Patienten. Vor allem bei der Einbringung von Fremdkörpern (Implantate wie Katheter, Osteosyntheseplatten, Endoprothesen usw.) findet direkt nach der Implantation ein in der Literatur als "race for the surface" beschriebener Vorgang statt [11]. Dabei kommt es zu einem Wettlauf zwischen den körpereigenen Zellen und den während der Operation mit eingebrachten Mikroorganismen um die Besiedelung der zunächst sterilen Implantatoberflächen. Kommt es zu einer übermäßigen Erstbelegung mit Bakterienzellen auf der Implantatoberfläche und Ausbildung einer manifesten Infektion, werden dadurch die Immunmechanismen des menschlichen Körpers in Gang gesetzt, und das Implantat wird möglicherweise abgestoßen. Von Bakterien besiedelte Implantate müssen in den meisten Fällen zur Therapie der Infektion entfernt werden, da selbst hohe Konzentrationen wirksamer Antibiotika keine komplette Eradikation adherierender Bakterien erreichen [12, 13]. Werden die Implantatoberflächen jedoch stark toxisch gestaltet, so wird gleichzeitig auch eine Belegung mit körpereigenen Zellen, die für die Integration des Implantats notwendig ist, verhindert. Dies ist insbesondere bei Langzeitimplantaten, wie Hüftendoprothesen, ein unerwünschter Effekt. Eine Besiedelung mit vitalen Körperzellen fördert die Integration des Implantates und erschwert eine Infektion.

35

Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Beschichtung für Implantate bereitzustellen, welche das Wachstum eingeschleppter Mikroorganismen auf diesen Implantaten, insbesondere das Wachstum von Bakterien, verhindert und im Anschluss daran für körpereigene Zellen eine biokompatible Oberfläche zur Verfügung stellt.

Dies wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren gemäß Anspruch 1 und ein gemäß diesem Verfahren herstellbares Implantat gelöst. Erfindungsgemäß ist auch die Verwendung des Implantats für die Implantation in Patienten umfasst. Weitere Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen und der nachfolgenden Beschreibung.

Beschreibung

Erfindungsgemäß wird ein Verfahren zur Herstellung einer Metallionen enthaltenden, biokompatiblen Titanoxid-Beschichtung auf einem Implantat bereitgestellt, mit dem ein Implantat herstellbar ist, bei dem die Metallionen unter physiologischen Bedingungen aus der Beschichtung in die Umgebung abgegeben werden und wobei die Metallionen homogen in der Beschichtung verteilt sind.

Unter Implantat ist erfindungsgemäß ein Substrat zu verstehen, dass dafür geeignet ist, in einen Patienten implantiert zu werden. Beispiele für Implantate sind Katheter, Osteosynthesematerial, Endoprothesen, Fixateurs externes/internes, Nägel, Schrauben und/oder Drähte, Herzklappen, künstliche Blutgefäße und Shunts, gesichtschirurgische/plastische Implantate, Mittelohrimplantate, Dentalimplantate, etc.

Nach dem Stand der Technik werden Titanoxid-Beschichtungen durch Oxidation von Titan bei erhöhten Temperaturen oder beispielsweise durch Plasmaspritzmethoden hergestellt. Hierbei ist es nicht möglich, eine homogene Einbringung von Metallionen zu erreichen. Beispielsweise werden mit bekannten physikalischen Beschichtungsverfahren wie PVD (Physical Vapour Deposition) keine gleichmäßigen, sondern stets inselförmige Abscheidungen auf Oberflächen erzeugt, wodurch sich das Risiko einer lokalen Toxizität ergibt. Bei dem aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren zur Einbringung von Metallen oder Metallionen in eine Matrix wurden diese stets in Form mikrometergroßer Pulver oder ebenso dimensionierter salzartiger Verbindungen in pulvermetallurgischer Art und Weise zu Pulvern zugemischt und trocken verpresst, wobei eine nur inhomogene Verteilung des Materials in der Suspension und damit auch im fertigen Material erreicht wird [9, 10].

Die vorliegende Erfindung betrifft dagegen eine Titanoxid-Beschichtung bzw. ein mit einer Titanoxid-Beschichtung versehenes Implantat, wobei in der Beschichtung Metallionen enthalten sind, die homogen in der Beschichtung verteilt sind und unter physiologischen Bedingungen eluierbar sind. Die Metallionen liegen dabei in einer solchen Konzentration in der Beschichtung vor, dass diese zunächst unter physiologischen Bedingungen eine antimikrobielle bzw. antibakterielle Wirkung durch die darin enthaltenen Metallionen entfalten kann, ohne dabei körpereigene Zellen wesentlich zu schädigen! Bei der zunächst vorliegenden Konzentration dieser Ionen in der Beschichtung werden diese unter physiologischen Bedingungen herausgelöst, so dass sie an der Beschichtungsoberfläche ihre antimikrobielle Wirkung entfalten können.

Unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen sind erfindungsgemäß Bedingungen zu verstehen, die in der Umgebung eines in einen Patienten implantierten Implantats vor-

herrschen können. Der Begriff umfasst erfindungsgemäß sämtliche Körperflüssigkeiten, die mit einem solchen implantierten Implantat in Kontakt kommen, aber auch sonstige Pufferlösungen, welche als Ersatz für Körperflüssigkeiten eingesetzt werden, wie z.B. eine physiologische Kochsalzlösung, Phosphatgepuffertes Kochsalz (PBS) und ähnliches.

Nach einiger Zeit sinkt die Konzentration in der Beschichtung so weit ab, dass die antimikrobielle bzw. antibakterielle Wirkung nicht mehr auftritt und die verbleibende Schicht nunmehr für körpereigene Zellen uneingeschränkt kompatibel ist. Die antibakterielle Wirkung kann dabei zusätzlich durch die Steuerung der Schichtzusammensetzung genau dosiert werden. So kann es beispielsweise sinnvoll sein, Implantate für besonders infektionsgefährdete Implantatlager mit einer höheren Metallionenkonzentration zu versehen (z. B. Marknägel im Rahmen von offenen Knochenbrüchen, Fixateur externe mit Steinmann-Nägel oder Pins bei Osteomyelitis, temporäre Spacer bei infizierten Endoprothesen im Rahmen von sog. zweizeitigen Wechseleingriffen). Die Konzentration an Metallionen darf eine toxische Konzentration jedoch nicht überschreiten, da sonst eine Schädigung des Wirtsorganismus erfolgen würde. Andererseits sollte die Grenzkonzentration der antibakteriellen Wirkung nicht unterschritten werden, bis die bei der Implantation eingeschleppten Bakterien abgestorben sind.

Allgemein können die Konzentrationen an Metallionen in der Titanoxid-Beschichtung bevorzugt 0,1 - 20 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtbeschichtung, betragen, bevorzugt 5 - 15 Gew.%, noch bevorzugter 10 - 12 Gew.-%.

Unter Titanoxid ist erfindungsgemäß im wesentlichen Titandioxid zu verstehen. Es ist jedoch auch Titanoxid mit anderen Wertigkeiten des Titan erfindungsgemäß umfasst, sowie Mischungen hiervon mit Titandioxid, solange diese Titanoxide keine

nachteilige Wirkung hinsichtlich der Biokompabilität und Toxizität aufweisen.

Die Dicke der erfindungsgemäßen Titanoxid-Beschichtung liegt
5 im Bereich von einigen Hundert Nanometern, bevorzugt ca. 50
bis 1000 nm, bevorzugter 50 - 200 nm, noch bevorzugter 130 -
170 nm, am bevorzugtesten etwa 150 nm.

Als Implantate können erfindungsgemäß metallische Implantate,
10 Implantate aus Metalllegierungen, Kunststoffe, Gläser, kerami-
sche Implantate, Verbundwerkstoffe oder Kombinationen aus die-
sen verwendet werden. Beispiele für bevorzugte Implantate sind
Katheter, Osteosyntheseplatten, Endoprothesen, Fixateurs ex-
ternes/internes, Nägel, Schrauben und/oder Drähte, Herzklap-
15 pen, künstliche Blutgefäße und Shunts, gesichtschirurgi-
sche/plastische Implantate, Mittelohrimplantate und Dentalimp-
lantate.

Beispiele für Metalle und Metalllegierungen, die erfindungsge-
20 mäß bevorzugt eingesetzt werden können, sind Titan, Stahl, Ei-
sen und/oder Stahl-, Eisen-, Titanlegierungen, Kobalt-Chrom-
Basislegierungen und/oder Osteosynthesestahl, bevorzugt
AISI316L). Besonders bevorzugt sind Titanlegierungen. Unter
den Titanlegierungen sind TiAl6V4 und TiAl6Nb7 besonders be-
25 vorzugt.

Beispiele für Kunststoffe, die erfindungsgemäß bevorzugt einge-
setzt werden können, sind Polymere wie Polyethylen, Polypropy-
len, Polytetrafluorethylen, Polyethylenterephthalat, Polyami-
30 de, Polyurethane, Polysiloxane, Polysiloxan-Elastomere, Poly-
etheretherketon und Polysulfon.

Beispiele für keramische Materialien, die erfindungsgemäß be-
vorzugt eingesetzt werden können, sind Aluminiumoxid, Zirkon-
35 oxid, Hydroxylapatit, Gläser und Glaskeramiken.

Es ist erfindungsgemäß notwendig, dass die Metallionen in der Titanoxid-Beschichtung homogen verteilt sind, da menschliche Zellen und Bakterien sehr empfindlich auf Konzentrationsgradienten reagieren und deshalb bei einer lokalen Verteilung bzw. Konzentrierung im Mikrometermaßstab eine gleichmäßige Wirkung über die gesamte Fläche der Beschichtung nicht garantiert ist. Unter homogen ist erfindungsgemäß also zu verstehen, dass die Metallionen im wesentlichen molekular bzw. atomar verteilt vorliegen und im wesentlichen keine Aggregate bilden, die einen Durchmesser von wenigen Nanometern übersteigen.

Eine solche homogene Verteilung kann erfindungsgemäß erreicht werden, indem zur Herstellung der Titanoxid-Beschichtung auf dem Implantat eine Beschichtungszubereitung bzw. -suspension hergestellt und zum Aufbringen auf das Implantat verwendet wird, in der Metallionen gelöst sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Beschichtung von Substraten bzw. Implantaten weist die folgenden Schritte auf. Zunächst wird eine Zubereitung, die als eine dünnflüssige Suspension, ein sogenanntes Sol, enthaltend ein organisches Lösungsmittel, einen metallorganischen Titanoxid-Precursor sowie wahlweise Wasser und/oder eine Säure, bevorzugt eine mineralische Peptisiersäure, hergestellt und mit Metallverbindungen (Metallsalze und/oder metallorganische Verbindungen) versetzt wird. Unter Sol ist erfindungsgemäß eine kolloidale Lösung zu verstehen, in der ein fester oder flüssiger Stoff in feinster, d.h. im wesentlichen in molekularer bzw. atomarer Verteilung ohne Aggregatbildung in einem flüssigen Medium dispergiert ist. Erfindungsgemäß sind die Metallsalze und/oder Metallverbindungen in dem Sol bevorzugt vollständig gelöst. Das Sol kann auch als Nanosuspension bezeichnet werden, da die Metallverbindungen oder -ionen im Nanometerbereich verteilt vorliegen.

Anschließend erfolgt das Aufbringen der so hergestellten Zubereitung auf ein Implantat und ein Trocknen der aufgetragenen Beschichtung. Wahlweise kann sich ein Trocknungsschritt bei 100 - 1000°C anschließen.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren konnte eine Titanoxid-Beschichtung bzw. ein Implantat mit einer Titanoxid-Beschichtung bereitgestellt werden, wobei die Metallionen mit antimikrobieller Wirkung unter physiologischen Bedingungen herauslösbar sind, wobei eine antimikrobielle Wirkung insbesondere im nahen Bereich der Titanoxid-Beschichtung erzielt werden kann. Nach einer gewissen Zeit, wenn die antimikrobiell wirkenden Metallionen im wesentlichen herausgelöst sind, nimmt die antimikrobielle Wirkung der Beschichtung ab und das Implantat wird vom Körpergewebe integriert, ist also biokompatibel. Die erfindungsgemäßen Implantate sind damit besonders zur Implantation in Patienten geeignet. Bekannte kupferhaltige Materialien behalten dagegen ihre antimikrobielle Wirkung über den gesamten Einsatzzeitraum, was zu einer chronisch entzündlichen Reaktion mit fehlender Integration führt. Die vorliegende Erfindung ermöglicht eine definierte Abgabe von z.B. Kupfer über einen einstellbaren Zeitraum, um die Proliferation von am Implantat haftenden Bakterien zu stoppen, ohne die anhaftenden körpereigenen Zellen übermäßig zu schädigen. Danach stellt die Beschichtung aber ein biokompatibles Material dar, das ein Anwachsen von körpereigenem Gewebe an das Implantat zulässt.

Metallverbindungen sind bevorzugt lösliche Salze oder metallorganische Verbindungen oder Komplexe daraus. Diese werden in geringer Menge in die dünnflüssige Suspension bzw. das Sol eingebracht und gelöst.

Anschließend wird dieses nahezu wasserflüssige Gemisch auf das Substrat aufgebracht. Dies kann durch Tauchbeschichtung, Spin-Coaten, Rakeln, Drucken oder Aufsprühen oder andere Verfahren gemäß dem Stand der Technik geschehen.

5

Die in dem Gemisch enthaltenen Titanoxid-Precursor sind bevorzugt vierfach koordinierte Titanverbindungen mit sauerstoffverbrückten linearen oder verzweigten Alkylresten mit einer bevorzugten Kettenlänge von C2 bis C5. An Stelle oder zusätzlich können ungesättigte Alkylreste (Alkenylreste) und/oder Sauerstoff- und/oder Stickstoff-haltige Alkylreste bzw. Alkenylreste erfindungsgemäß für spezielle Anwendungen wie UV-Härtbarkeit ebenfalls verwendet werden, die ebenfalls bevorzugt 2 bis 5 C-Atome, aber auch längere Alkylketten bis C-12, aufweisen. Beispiele für geeignete sauerstoffverbrückte Alkylreste sind insbesondere Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, n-Pentyl- und/oder Isopentylreste.

Beispiele für geeignete Alkenylreste sind Acrylate, Methacrylate oder längerkettige Alkylketten oder verzweigte Alkylketten, die Doppelbindungen tragen. Die bevorzugte Kettenlänge der Hauptkette beträgt C2 bis C12, die der Seitenketten C2 bis C6.

Beispiele für geeignete O-substituierte und N-substituierte Alkyl- und/oder Alkenylreste sind kohlenstoffkettenbasierte Reste, die den bereits beschriebenen Anforderungen genügen, zusätzlich jedoch Ether-, Keto- oder Aminogruppen enthalten.

Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Titanoxid-Precursor sind Tetrabutoxytitanat, Titanisobutoxytitanat, Titanetetrapropylat, Titanetetraisopropylat, Titanetetraacetylacetonat, Titan-tetraethoxytitanat.

Als organisches Lösungsmittel werden bevorzugt lineare oder verzweigte Alkohole mit Kettenlängen von 2 bis 8 Kohlenstoffatomen verwendet, z.B. Ethanol, Propanol, Isopropylalkohol, n-Butanol, sec-Butanol oder Kombinationen aus den genannten Alkoholen, wobei Ethanol und n-Butanol besonders bevorzugt sind. Weitere organische Lösungsmittel, die erfindungsgemäß einsetzbar sind, sind cyclische, aromatische und/oder heteroaromatische Kohlenwasserstoffe oder deren Derivate, bspw. Cyclopentan, Cyclohexan, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei Benzol, Toluol und/oder Tetrahydrofuran besonders bevorzugt sind. Das organische Lösungsmittel kann vom Fachmann entsprechend dem verwendeten Metallsalz oder der metallorganischen Verbindung gewählt werden.

Wahlweise kann in der Zubereitung Wasser und/oder eine Säure, vorzugsweise eine mineralische Peptisiersäure, enthalten sein. Als mineralische Peptisiersäure wird bevorzugt Salpetersäure verwendet. Es können jedoch zusätzlich oder stattdessen andere Peptisiersäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, oder organische Säuren wie Zitronensäure oder Essigsäure eingesetzt werden.

Bei Verwendung einer Säure bzw. Peptisiersäure beträgt die Konzentration der Säure bzw. Peptisiersäure bevorzugt 1 bis 50 mol% des eingesetzten Titanoxid-Precursors, bevorzugter 2 bis 20 mol%, noch bevorzugter 8 bis 10 mol%.

Die Konzentration des Lösungsmittels beträgt bevorzugt das 5 bis 50-fache der Molmenge des Titanoxid-Precursors, bevorzugter das 15 bis 40-fache, noch bevorzugter das 20 bis 35-fache.

Der Anteil der Metallverbindungen entspricht bevorzugt einer Kaltsättigung der Beschichtungslösung. Entsprechende Verdünnungen sind stufenlos möglich und werden dem Anwendungsfall angepasst. Ebenfalls bevorzugt wird die Metallionen-

Konzentration in der Beschichtung so gewählt, dass die aufgetragene getrocknete und ggf. erhitzte Titanoxid-Beschichtung eine Metallionenkonzentration von 1 - 20 Gew.-%, bevorzugt 5 - 15 Gew.%, noch bevorzugter 10 - 12 Gew.-% aufweist.

5

Die in der Beschichtungszubereitung verwendeten Metallsalze und/oder metallorganischen Verbindungen weisen bevorzugt ein- bis vierwertige Metallionen auf, bevorzugt Zink-, Quecksilber-, Vanadium-, Aluminium-, Titan-, Chrom-, Cadmium-, Zinn-, Blei-, Nickel und/oder Cobaltsalze, noch bevorzugter Kupfer- Zink- und/oder Silbersalze. Als Gegenionen können Nitrate, Sulfate, Carbonate, Hydroxide, bevorzugt aber Acetate und Chloride eingesetzt werden. Erfindungsgemäße Beispiele sind z.B. Kupferacetat, Kupferchlorid, Silberacetat.

15

Bei oder nach dem Aufbringen der oben beschriebenen Zubereitung, vorzugsweise in Form eines Sols, auf das Substrat kann erfindungsgemäß erreicht werden, dass dieses durch Abdampfen des Lösungsmittels und/oder durch Einstellung von stöchiometrischen Eduktverhältnissen in ein verfestigtes formbeständiges aber ein leicht deformierbares System bzw. ein Gel übergeht, wobei die Metallionen homogen echt gelöst in dem verfestigten System oder Gel vorliegen und damit im wesentlichen molekular dispergiert sind. Sol-Gel-Verfahren zur Beschichtung von Materialien sind an sich bekannt, nicht jedoch die erfindungsgemäße Abwandlung hiervon zur Einbringung von eluierbaren Metallionen in die Beschichtung.

25

Anschließend erfolgt eine Trocknung, wonach die beschichteten Implantate direkt verwendet werden können. Wahlweise erfolgt auch eine Wärmebehandlung bei Temperaturen von 100 bis 1000°C, für ungefähr 0,1 - 3 Stunden, bevorzugt 0,1 - 1 Stunden die unter Sauerstoff-, Stickstoff-, Argon- oder Luftatmosphäre erfolgen kann. Diese nachfolgende Wärmebehandlung erfolgt zur mechanischen Stabilisierung bzw. zur Verdichtung der Beschich-

35

tungen. Z.B. kann durch das Erhitzen bei etwa 500°C bevorzugt eine Keramisierung der Beschichtung erfolgen. Bei Kunststoffimplantaten erfolgt bevorzugt ein weniger starkes Erhitzen.

5 Wahlweise erfolgt der Trocknungsschritt unter überkritischen Bedingungen, bevorzugt in einem Autoklaven. Unter „überkritischen Bedingungen“, wie sie hierin genannt sind, ist bei festgelegtem Autoklavenvolumen ein Druck-Temperatur-Zeit Profil zu verstehen, bei welchem das verwendete Lösungsmittel ohne Aus-
10 bildung einer Phasengrenze durch Dichteerniedrigung vom flüssigen in den gasförmigen Zustand jenseits des physikalisch definierten kritischen Punktes gebracht wird und so aus der Schicht entfernt wird.

15 Die besonderen Vorteile dieses Verfahrens liegen in der Beibehaltung der geltypischen, nanometerskaligen Porenstruktur und damit der Schaffung einer sehr hohen spezifischen Oberfläche der Beschichtung. Dadurch ist es einerseits möglich, die Ionenfreisetzungskinetik der Kupferionen zusätzlich zu beeinflussen und andererseits durch die Schaffung einer strukturierten, porösen Oberfläche das Wachstum von Körperzellen wie
20 z.B. Osteoblasten oder Fibroblasten positiv zu beeinflussen.

Wahlweise erfolgt auch eine Wärmebehandlung bei Temperaturen
25 von 100 bis 1000°C, für ungefähr 0,1 - 3 Stunden, bevorzugt 0,1 - 1 Stunden die unter Sauerstoff-, Stickstoff-, Argon- oder Luftatmosphäre erfolgen kann. Diese nachfolgende Wärmebehandlung erfolgt zur mechanischen Stabilisierung der Beschichtungen. Z.B. kann durch das Erhitzen bei etwa 500°C bevorzugt
30 eine Keramisierung der Beschichtung erfolgen. Bei Kunststoffimplantaten erfolgt bevorzugt ein weniger starkes Erhitzen.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren ist es möglich, durch Verdünnung bzw. Mehrfachbeschichtung, die Konzentration an Metallionen, bevorzugt Kupfer- und/oder Silberionen, in der Be-
35

schichtung genau einzustellen. Durch Mehrfachbeschichtung kann die antimikrobielle Wirkung der Beschichtung verstärkt werden, da dann eine größere Menge antibakteriell wirkender eluierbarer Metallionen bereitgestellt werden kann. Bevorzugt ist eine
5 Zweifach- bis Vierfachbeschichtung.

Eine Mehrfachbeschichtung wird erfindungsgemäß hergestellt, indem die Schritte zur Herstellung einer Titanoxid-Beschichtung auf einem Implantat, d.h. Versetzen einer Zubereit-
10 reitung, enthaltend ein organisches Lösungsmittel und einen metallorganischen Titanoxid-Precursor und wahlweise Wasser und/oder eine Säure, mit Metallsalzen und/oder mit metallorganischen Verbindungen, um Metallionen homogen in der Zubereitung zu verteilen, Aufbringen der hergestellten Zubereitung
15 auf ein Implantat und Trocknen der aufgetragenen Beschichtung, ein oder mehrmals wiederholt werden, so dass eine oder mehrere zusätzliche Titanoxid-Beschichtungen auf dem Implantat erzeugt werden. Wahlweise kann' jeweils nach der Durchführung der vorgenannten Verfahrensschritte ein Erhitzen auf 100 bis 1000°C
20 durchgeführt werden.

Vorzugsweise werden die Metallionen-Konzentrationen jeweils so variiert, dass die ein oder mehreren zusätzlich aufgetragenen getrockneten und ggf. erhitzten Beschichtungen unterschiedliche Metallionenkonzentrationen bzw. auch unterschiedliche Metallionen aufweisen, wobei die Metallionen-Konzentrationen jeweils besonders bevorzugt so variiert werden, dass die Metallionenkonzentration in den Beschichtungen von den innen am Implantat liegenden Beschichtungen hin zu den außen liegenden
30 Beschichtungen abnehmen.

Die Vorteile dieser Vorgehensweise liegen in der genauen Einstellbarkeit der Freisetzungskinetik und damit verbunden der einsatzortspezifischen Ausbildung der Beschichtung. So ist es
35 beispielsweise möglich, direkt nach der Implantation durch

Einbringen des stark bakterizid wirkenden Silbers in die äußerste Schicht eine schnelle Keimzahlreduktion zu erhalten. Durch eine spätere Elution von Kupfer aus innenliegenden Schichten wird anschließend die Keimzahl niedrig gehalten, ohne das Wachstum von an der Integration des Implantats im Körper beteiligten Zellen zu behindern.

Auch bei einer Mehrfachbeschichtung sind die Metallionen in den einzelnen Beschichtungen jeweils homogen verteilt.

10

Im Folgenden werden einige Beispiele beschrieben, die jedoch den Umfang der Erfindung nicht einschränken sollen.

In den Beispielen wird auf folgende Figuren Bezug genommen:

15

Fig. 1 zeigt die Zellzahlentwicklung von *S. aureus* ATCC 25923 nach 24h Kultur auf unterschiedlichen Materialoberflächen.

Fig. 2 zeigt die Zellzahlentwicklung von Mausfibroblasten (L929) nach 24h Kultur auf unterschiedlichen Materialoberflächen.

20

Beispiele

Beispiel 1: Beschichtung

69,5 g Tetrabutoxytitanat werden in 500 g n-Butanol bei RT gelöst und unter Inertgasbedingungen 2 h gerührt. Dann wird bis zur Kaltsättigung portionsweise Kupferacetat zugegeben. Der Überstand wird vom Bodensatz abgezogen und als Beschichtungslösung verwendet.

30

Die Beschichtung erfolgt durch Tauchen des Probekörpers Ti-Al6V4, Glas oder Kunststoff mit einer Abzugsgeschwindigkeit

35

von 1,5 mm/s. Anschließend wird bei Raumtemperatur 1h getrocknet und die Beschichtung bei 500 °C 10 min keramisiert.

Bei der Beschichtung von Kunststoff fällt der Keramisierungsschritt weg, dafür wird nach dem Trocknen 1 h bei 120 °C getempert.

Beispiel 2: Darstellung der Wirkungsweise

10

Um die Wirkungsweise der antibakteriellen Beschichtung zu demonstrieren wurden einerseits Untersuchungen an klinisch relevanten Bakterienstämmen (Staphylococcus aureus: ATCC25923, MRSA27065 und Staphylococcus epidermidis: ATCC35984, RP62a, SE 183) und andererseits an Bindegewebszellen (L929, Mausfibroblasten) und foetalen Osteoblasten (MC3T3-E1) durchgeführt. Als Probenmaterial dienten erfindungsgemäß antibakteriell beschichtete TiAl6V4 Plättchen (Durchmesser 14,5 mm, Dicke 1 mm). Zur direkten Vergleichbarkeit wurden die Versuche mit Zellen und Bakterien im gleichen Zellkulturmedium unter gleichen Bedingungen durchgeführt (Kulturmedium: 90% RPMI 1640 (= 2,05mM glutaminhaltiges Serum), 10% FKS (fötales Kälberserum); Inkubation: 24h, 37°C, 5% CO₂, statische Kultur, Dunkelheit).

*Zell-Linien: MC3T3-E1 (Mausosteoblasten),
L929 (Mausfibroblasten)*

24-Well Kulturschalen, Polystyrol

30

Inokulum: 120.000 Zellen/ml und Well (Vertiefung), lg-Phase, Passage 6

Zellproliferation: Trypsinierung (300 µl Trypsin-EDTA) für die Dauer von 8 Minuten im Schüttelinkubator bei 37°C, Abstoppen der Enzymreaktion mit 700 µl Kulturmedium.

- 5 Bestimmung der Zellzahl im Coulter-Counter.

Bakterienstämme (ATCC25923, MRSA27065, ATCC35984, RP62a, SE 183)

- 10 Sämtliche Versuche wurden korrespondierend zu den Zelltests durchgeführt

Inokulum: 100.000 Zellen/mL und Well

- 15 Das Ablösen adherierender Mikroorganismen erfolgte mittels Ultraschall, die Bakterienzahl wurde quantitativ nach Verdünnung durch Auszählung der "Kolonie bildenden Einheiten (KBE)" nach 24 Stunden bei 37°C auf Nährböden (Müller-Hinton-Agarplatten) ermittelt und die unverdünnte Keimzahl berechnet.
- 20 Dabei werden nur die vitalen Bakterien gezählt, da abgetötete oder inaktive Keime keine KBEs bilden.

Fig.1 zeigt die Zellzahlentwicklung von S. aureus ATCC 25923 nach 24h Kultur auf unterschiedlichen Materialoberflächen.

TiAl6V4: Referenz, reine Legierung

Cu-Xerogel: TiAl6V4, das einfach mit einer erfindungsgemäßen kupferhaltigen Titanoxidbeschichtung wie in Bsp. 1 versehen wurde

- 30 2x Cu-Xerogel: TiAl6V4, das mit einer doppelten erfindungsgemäßen kupferhaltigen Titanoxidbeschichtung versehen wurde

Xerogel: Reine Titanoxidbeschichtung ohne Zugabe von Kupfer

Fig. 2 zeigt die Zellzahlentwicklung von osteoblastenähnlichen Zellen (MC3T3-E1) nach 24h Kultur auf unterschiedlichen Materialoberflächen:

- 5 TiAl6V4: Referenz, reine Legierung
- Cu-Xerogel: TiAl6V4, das einfach mit einer erfindungs-
gemäßen kupferhaltigen Titanoxidbeschichtung wie
in Bsp. 1 versehen wurde
- 10 2x Cu-Xerogel: TiAl6V4, das mit einer doppelten erfindungs-
gemäßen kupferhaltigen Titanoxidbeschichtung
versehen wurde
- Xerogel: Reine Titanoxidbeschichtung ohne Zugabe von
Kupfer
- 15 PS: Polystyrol als Kontrolle

15

Es ist aus Figur 2 ersichtlich, dass bei einer einfachen erfindungsgemäßen Kupferbeschichtung die Zellzahl der Fibroblasten im Vergleich zur Metalllegierung zunimmt. Bei einer doppelten kupferhaltigen Schicht (entsprechend doppelter Menge
20 Kupfer im System) liegen die Zellzahlen im Rahmen des Fehlers sogar auf gleichem Niveau mit der einfach xerogelbeschichteten Legierung.

Bei den Bakterienstämmen (Fig. 1) ist deutlich zu erkennen, dass bereits bei einer erfindungsgemäßen Einfachbeschichtung die Zellzahl um zwei Zehnerpotenzen abnimmt. Bei einer Doppelbeschichtung erniedrigt sich die Zellzahl noch deutlicher.

Eine ebenfalls erfindungsgemäße Vierfachbeschichtung ergibt
30 eine Zellzahlreduktion um 6 Zehnerpotenzen, was mikrobiologisch einer Sterilisation gleichzusetzen ist.

Eine vergleichbare Reduktion des bakteriellen Wachstums wurde in der Inkubationslösung erreicht, welche die beschichteten
35 Metallproben umgab. Dadurch wird deutlich, dass tatsächlich

eine Elution von Kupferionen in das Kulturmedium stattfindet und die antibakterielle Wirkung kein reiner Oberflächeneffekt ist.

BEST AVAILABLE COPY

Literatur

- [1] Illingworth B., Bianco R. W., Weisberg S., In vivo efficacy of silver-coated fabric against Staphylococcus epidermidis, J Heart Valve Dis 1 (2000) 135-41.
- [2] Darouiche R. O., Anti-infective efficacy of silver-coated medical prostheses, Clin Infect Dis 6 (1999) 1371-7.
- [3] Ambrosius W. T., Harris V. J., Snidow J. J., Tunneled hemodialysis catheters: use of a silver-coated catheter for prevention of infection - a randomized study, Radiology 2 (1998) 491-6.
- [4] Grzybowski J., Trafny E. A., Antimicrobial properties of copper-coated electro-conductive polyester fibers, Polim Med 29 (1999) 27-33.
- [5] Cooney T. E., Bactericidal activity of copper and noncopper paints, Infect Control Hosp Epidemiol 16 (1995) 444-50.
- [6] Komatsu Y., Sadakata I., Ogra Y., Suzuki K. T., Excretion of copper complexed with thiomolybdate into the bile and blood of LEEC rats, Chem Biol Interact 124 (2000) 217-31.
- [7] Jokinen M., Pätsi M., Rahiala H., Peltola T., Ritala M., Rosenholm J. B., Influence of sol and surface properties on in vitro bioactivity of sol-gel-derived TiO_2 and $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$ films deposited by dip-coating method, J. Biomed. Mater. Res. 42 (1998) 295-302.
- [8] Heidenau F., Schmidt H., Stenzel F., Ziegler G., Sol-Gel-Derived Titania with Gradient Porosity, Key. Eng. Mater. 161-163 (1999) 115-116.

[9] Feng Q.L., Cui F.Z., Kim T.N., Kim J.W., Ag-substituted hydroxyapatite coatings with both antimicrobial effects and biocompatibility, J Mater Sci Lett 18 (1999) 559-61.

5 [10] Shirkhanzadeh M., Azadegan, M., Formation of carbonate apatite on calcium phosphate coatings containing silver ions, J Mater Sci: Mater Med 9 (1998) 385-91.

[11] Gristina A.G., Biomaterial-centered infection: Microbial
10 adhesion versus tissue integration, Science 237 (1987) 1588-95.

5 [12] Dunne W.M.Jr., Mason E.O.Jr., Kaplan S.L., Diffusion of rifampin and vancomycin through a Staphylococcus epidermidis
15 biofilm. Antimicrob. Agents Chemother.. 37 (1993) 2522-6.

[13] Darouiche R.O., Dhir A., Miller A.J., Landon G.C., Raad I.I., Musher D.M., Vancomycin penetration into biofilm covering infected prostheses and effect on bacteria, J. Infect.
20 Dis. 170 (1994) 720-3.

BEST AVAILABLE COPY

P A T E N T A N S P R Ü C H E

- 5 1. Verfahren zur Herstellung einer Titanoxid-Beschichtung auf
einem Implantat mit den Schritten:
- 10 a) Versetzen einer Zubereitung, enthaltend ein organi-
sches Lösungsmittel und einen metallorganischen
Titanoxid-Precursor und wahlweise Wasser und/oder ei-
ne Säure, mit Metallsalzen und/oder mit metallorga-
nischen Verbindungen, um Metallionen homogen in der
Zubereitung zu verteilen,
- 15 b) Aufbringen der unter a) hergestellten Zubereitung auf
ein Implantat,
- c) Trocknen der aufgetragenen Beschichtung.
2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
- 20 dass nach Schritt c) ein Erhitzen auf 100 bis 1000°C
durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
- 25 dass das Implantat ein Metall, eine Metalllegierung, ein
Glas, eine Keramik, ein Kunststoff, ein Verbundwerkstoff
oder ein Knochenimplantat ist.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
30 Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Implantat ein Katheter, eine Osteosyntheseplatte,
eine Endoprothese, ein Fixateur externe, ein Fixateur in-
terne, ein Nagel, eine Schraube oder ein Draht, eine Herz-
35 klappe, ein künstliches Blutgefäß oder ein Shunt, ein ge-

sichtschirurgisches/plastisches Implantat, ein Mittelohr-
implantat oder ein Dentalimplantat ist.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
5 Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Metall im Fall eines Metallimplantats Titan,
Stahl, Eisen ist und/oder eine Stahl-, Eisen-, Titan-
und/oder CoCr-Legierung.

10

6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Metalllegierung eine Titanlegierung, bevorzugt
15 TiAl6V4 oder TiAl6Nb7, eine CoCr-Legierung oder ein Osteo-
synthesestahl, bevorzugt AISI316L, ist.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
Ansprüche,

20

dadurch gekennzeichnet,

dass der Kunststoff Polyethylen, Polypropylen, Polytetra-
fluorethylen, Polyethylenterephthalat, Polyamide, Polyu-
rethane, Polysiloxane, Polysiloxan-Elastomere, Polyether-
etherketon und/oder Polysulfon ist.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass als organisches Lösungsmittel lineare oder verzweigte
30 Alkohole mit Kettenlängen von 2 bis 8 Kohlenstoffatomen
oder cyclische, aromatische oder heteroaromatische Kohlen-
wasserstoffe oder Derivate hiervon eingesetzt werden.

9. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
35 Ansprüche,

BEST AVAILABLE COPY

dadurch gekennzeichnet,

dass der metallorganische Titanoxid-Precursor vierfach koordiniertes Titan mit sauerstoffverbrückten linearen oder verzweigten Alkyl- und/oder Alkylenresten ist, wobei die Alkyl- und/oder Alkylenreste bevorzugt eine Kettenlänge von 2 bis 5 Kohlenstoffatomen aufweisen, und in der Kette oder substituiert O- und/oder N-Atome aufweisen können.

10. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass als Säure Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, eine organische Säure oder Gemische hiervon verwendet werden.

11. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Metallsalze und/oder metallorganische Verbindungen ein- bis vierwertige Metallionen aufweisen, bevorzugt Zink-, Quecksilber-, Vanadium-, Aluminium-, Titan-, Chrom-, Cadmium-, Zinn-, Blei-, Nickel und/oder Cobaltionen, noch bevorzugter Kupfer-, Zink- und/oder Silberionen.

12. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Metallionen-Konzentration in Schritt a) so gewählt wird, dass die aufgebrachte getrocknete und ggf. erhitzte Beschichtung eine Metallionenkonzentration von 1 - 20 Gew.-%, bevorzugt 5 - 15 Gew.%, noch bevorzugter 10 - 12 Gew.-% aufweist.

13. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

BEST AVAILABLE COPY

dadurch gekennzeichnet,
dass das Aufbringen durch Tauchbeschichtung, Spin-Coaten
Rakeln, Drucken oder Aufsprühen erfolgt.

- 5 14. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Zubereitung aus Schritt a) mit einer solchen
Schichtdicke aufgebracht wird, dass die Schichtdicke einer
10 Einfachbeschichtung nach Trocknen und ggf. Erhitzen 50-
1000 nm, bevorzugt 50-200 nm, noch bevorzugter 130 - 170
nm, am bevorzugtesten ungefähr 150 nm beträgt.
- 15 15. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Zubereitung aus Schritt a) in Form eines Sols
aufgebracht wird, wobei das Sol, in welchem die Metallsal-
ze und/oder metallorganischen Verbindungen homogen ver-
20 teilt und gelöst sind, bei oder nach dem Auftragen in ein
Gel übergeht, in welchem die Metallionen homogen verteilt
und gelöst vorliegen.
- 25 16. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Schritte a) - c) von Anspruch 1 ein oder mehrmals
wiederholt werden, um eine oder mehrere zusätzliche Titan-
oxid-Beschichtungen auf dem Implantat zu erzeugen, wobei
30 die Beschichtungen wahlweise jeweils nach Schritt c) auf
100 bis 1000°C erhitzt werden.
17. Verfahren nach Anspruch 16,
dadurch gekennzeichnet,

BEST AVAILABLE COPY

dass die Metallionen-Konzentration jeweils in Schritt a) so variiert wird, dass die ursprüngliche Beschichtung und die ein oder mehreren zusätzlich aufgetragenen getrockneten und wahlweise erhitzten Beschichtungen unterschiedliche Metallionenkonzentrationen aufweisen.

18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Metallionen-Konzentration jeweils in Schritt a) so variiert wird, dass die Metallionenkonzentration in der ursprünglichen Schicht und in den ein oder mehreren zusätzlich aufgetragenen getrockneten und wahlweise erhitzten Beschichtungen von den innen am Implantat liegenden Beschichtungen hin zu den außen liegenden Beschichtungen abnimmt.

19. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Trocknen der aufgetragenen Beschichtung in Schritt c) unter überkritischen Bedingungen erfolgt.

20. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 16-19, dadurch gekennzeichnet, dass die einzelnen aufgetragenen Beschichtungen unterschiedliche Metallionen aufweisen.

21. Implantat mit einer Titanoxid-Beschichtung, herstellbar nach dem Verfahren gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche.

22. Implantat nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet,

dass die in der Beschichtung enthaltenen Metallionen unter physiologischen Bedingungen aus der Beschichtung in das umgebende Medium herauslösbar sind.

- 5 23. Implantat nach Anspruch 21 oder 22,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Schichtdicke einer Titanoxid-Einfachbeschichtung
jeweils 50-1000 nm, bevorzugt 50-200 nm, noch bevorzugter
130 - 170 nm, am bevorzugtesten ungefähr 150 nm beträgt.
- 10 24. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 21 - 23,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Metallionen in einer Titanoxid-Beschichtung je-
weils homogen verteilt sind.
- 15 25. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 21 - 24,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Metallionen in einer solchen Konzentration in der
Titanoxid-Beschichtung vorliegen, dass die Beschichtung
20 zunächst antibakteriell wirkt und nach einer einstellbaren
Zeit biokompatibel ist.
26. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 21 - 25,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Metallionenkonzentration in einer Titanoxid-
Beschichtung 1 - 20 Gew.-%, bevorzugt 5 - 15 Gew.%, noch
bevorzugter 10 - 12 Gew.-% beträgt.
27. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 21 - 26,
30 dadurch gekennzeichnet,
dass die in der Titanoxid-Beschichtung enthaltenen Metall-
ionen Kupferionen und/oder Silberionen sind.
28. Verwendung des Implantats nach einem oder mehreren der An-
35 sprüche 21 - 27 für die Implantation in Patienten.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer biokompatiblen metallionenhaltigen Titanoxid-
5 Beschichtung auf einem Implantat, wobei die Metallionen unter physiologischen Bedingungen eluierbar und homogen in der Beschichtung verteilt sind, sowie ein gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbares Implantat.

10

15

1/1

FIG. 1

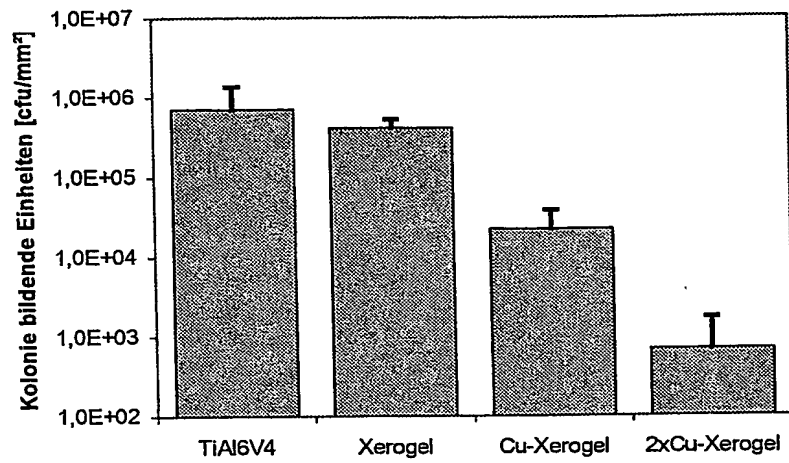


FIG. 2

